

· 老年人血液疾病专栏 ·

老年弥漫大B细胞淋巴瘤50例患者的临床特征和预后分析

张 娜, 郝彩霞, 王健红, 董宝侠, 顾宏涛, 张 涛, 杨 岚, 白庆咸,
高广勋, 陈协群, 王 哲, 梁 蓉*

(第四军医大学西京医院血液内科, 西安 710032)

【摘要】目的 探讨老年弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的临床特征及预后因素。**方法** 回顾性分析2010年1月至2013年1月,第四军医大学西京医院血液内科收治的50例年龄 ≥ 70 岁的老年DLBCL患者,收集整理年龄、Ann-Arbor分期、B症状、国际预后指数(IPI)、乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 -微球蛋白、Ki-67等资料进而分析临床特点;采用Kaplan-Meier法进行生存分析,并进行单因素分析评估预后。**结果** 50例初发老年DLBCL患者中,60%患者为Ⅲ~Ⅳ期,54% IPI评分为3~5分,52%有B症状,75%原发部位为结外。在老年患者中,调整剂量的化疗疗效优于放疗及对症支持治疗。利妥昔单抗联合剂量调整化疗(R-CHOP)组完全缓解(CR)率优于不包括利妥昔单抗的剂量调查化疗(CHOP/COP)组。患者中位生存时间为8个月,1、2、3年总生存率分别为48.5%、30.8%、11.5%。生存分析发现Ki-67对患者生存有显著的影响,尤其是Ki-67 $> 80\%$ 患者预后差。**结论** 老年患者以疾病分期晚,易合并其他系统疾病,生存期短为特征,具有更高的DLBCL发病率,Ki-67是一个重要的不良预后指标。R-CHOP方案可明显提高CR率,并且足够疗程的化疗将显著改善超高龄患者的生存期。

【关键词】 老年人; 弥漫大B细胞淋巴瘤; 预后

【中图分类号】 R592; R733.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.184

Clinical characteristics and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: report of 50 elderly patients

ZHANG Na, HAO Cai-Xia, WANG Jian-Hong, DONG Bao-Xia, GU Hong-Tao, ZHANG Tao, YANG Lan, BAI Qing-Xian, GAO Guang-Xun, CHEN Xie-Qun, WANG Zhe, LIANG Rong*

(Department of Hematology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics and prognostic factors of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the elderly. **Methods** A total of 50 DLBCL patients (≥ 70 years old) admitted in our department from Jan. 2010 to Jan. 2013 were enrolled in this study. Clinical data including age, Ann-Arbor stage, B symptoms, international prognostic index (IPI), serum levels of lactic dehydrogenase (LDH), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and Ki-67, and other indices were collected and retrospectively analyzed. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier survival analysis (the Log-rank test), and the correlation of these indices with prognosis was performed by univariate analysis. **Results** Among the 50 elderly with initial DLBCL, 60% were at Ann-Arbor stage of Ⅲ-Ⅳ, 54% got IPI score of 3-5 points, 52% had B symptoms, and 75% were with extranodal as primary site of the disease. In the cohort, the therapeutic effect was better in the patients given dose-adjusted chemotherapy than those receiving radiotherapy and supportive therapy. Moreover, the complete remission (CR) rate was higher in the patients getting R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) than those of CHOP/COP regimens. The median survival time was 8 months, and the 1-, 2-, 3-year overall survival rate (OS) was 48.5%, 30.8% and 11.5%, respectively. Survival analysis showed Ki-67 had great effect on prognosis, and those with Ki-67 $> 80\%$ had poor outcome. **Conclusion** Elderly patients are characterized by being at late stage of disease, with various combined diseases, and having short survival time, and have a high incidence of DLBCL. Ki-67 is regarded as an important factor for poor prognosis. The R-CHOP scheme greatly improves CR rate, and adequate chemotherapy is important to prolong survival time in the elderly DLBCL patients.

【Key words】 aged; diffuse large B-cell lymphoma; prognosis

收稿日期: 2015-08-18; 修回日期: 2015-09-03

基金项目: 国家自然科学基金(81360641)

通信作者: 梁 蓉, E-mail: rongliang1017@yahoo.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81360641).

Corresponding author: LIANG Rong, E-mail: rongliang1017@yahoo.com

弥漫大B细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) [1,2]。随着年龄的增长, DLBCL发病率平稳上升, 老年人发病率可达40% [2-4], 而年龄 > 60岁被认为是影响预后的不良因素, 此外老年患者存在多脏器功能减退, 易合并多系统疾病, 对标准剂量化疗耐受性差, 缓解率低, 生存期短, 预后不佳。而在年龄 ≥ 70岁的老年NHL患者中, 因化疗风险更大、耐受性更差等众多不利因素限制了进一步治疗。回顾性研究表明高龄患者的预后要比青年患者差, 但是随着靶向药物利妥昔单抗 (rituximab) 的应用以及对症支持治疗的日益完善, 仍有一些高龄患者通过治疗可获得疾病的完全缓解 (complete response, CR) 和长生存期 [5-8]。

随着我国社会老龄化进程日益加快, 老年患者数量逐年递增, 目前仍缺乏全面系统的预后评价标准和行之有效的治疗策略。为了解我国老年DLBCL患者的临床特征和预后因素, 本研究对第四军医大学西京医院收治的50例年龄 ≥ 70岁的老年DLBCL患者进行了回顾性分析, 探讨影响其预后的主要因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析了2010年1月至2013年1月第四军医大学西京医院收治的50例年龄 ≥ 70岁的老年DLBCL患者, 所有病例均行骨髓穿刺检查, 影像学评估并经病理与免疫组化确诊, 按Ann Arbor标准进行分期。

1.2 观察指标

观察指标包括患者年龄、Ann Arbor分期、国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 积分、结外起病部位、有无B症状 (发热 > 38℃, 连续 > 3d, 且无感染原因; 6个月内体重减轻 > 10%; 盗汗)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、铁蛋白 (ferritin)、β₂-微球蛋白 (β₂-microglobulin, β₂-MG)、Ki-67、化疗疗程、疗效等可能影响老年DLBCL患者预后的相关指标。

1.3 治疗及疗效评价

其中有26例患者接受联合化疗及对症支持治疗,

24例患者未行化疗, 只行对症支持治疗或放疗。26例化疗的患者中, 12例采用利妥昔单抗联合剂量调整化疗 (R-CHOP) 方案 (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 治疗, 14例采用不包括利妥昔单抗的剂量调整化疗 (CHOP/COP) 方案 (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松/环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) 治疗。因老年患者多合并其他系统疾病, 故药物用量需进行个体化调整。中位化疗疗程数6 (1~13) 个, 4例化疗疗程 ≤ 4个, 18例化疗疗程为4~8个, 5例化疗疗程 > 8个。采用美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) NHL诊疗指南评价疗效, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD), 其中, CR和PR视为客观有效。

1.4 随访

采用住院、电话进行随访, 时间截至2015年5月1日, 中位随访时间8个月。

1.5 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件进行分析。计数资料采用Fisher检验进行差异性检验, 计量资料采用独立样本t检验, 以Kaplan-Meier法, Log-rank检验进行生存时间相关分析, 针对众多观测指标及预后的相关性进行单因素分析。P < 0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

50例老年DLBCL患者中男性30例, 女性20例, 中位年龄74.5 (70~93) 岁。Ann-Arbor分期 I ~ II 期者20例 (40%), III ~ IV期者30例 (60%)。IPI评分1~2分者23例 (46%), 3~5分者27例 (54%)。根据B症状诊断标准, 有B症状的患者共26例 (52%)。35例患者原发部位为结外, 其中7例原发中枢神经系统, 5例原发骨骼, 4例原发甲状腺, 4例原发扁桃体, 4例原发睾丸, 4例原发咽喉部, 3例原发消化道, 2例原发呼吸系统, 2例原发乳腺。

2.2 实验室检查特征

50例患者LDH平均水平为416 (136~2049) U/L, 铁蛋白平均水平为741 (30.6~3030) μg/L, 血β₂-MG平均水平为4.50 (2.03~10.80) mg/L。血常规: 白细

胞计数中位数为 $6.69 (1.76 \sim 32.1) \times 10^9/L$, 血红蛋白中位数为 $125 (47 \sim 179) g/L$, 血小板计数中位数为 $162 (28 \sim 357) \times 10^9/L$ 。免疫组化提示Ki-67 < 60%的患者是11例 (27%), $61\% \leq Ki-67 \leq 80\%$ 的有24例 (43%), Ki-67 > 80%的有15例 (30%)。

2.3 治疗效果

50例入院治疗的老年DLBCL患者中, 获得缓解 (CR + PR) 的患者为15例 (57.7%), CR率为26.9% (7/26), 治疗无效 (SD + PD) 的患者为11例。其中采用剂量调整R-CHOP方案的12例患者中6例CR (50.0%), 3例PR (25.0%), 缓解率达到75.0%; 14例接受CHOP/COP方案治疗的患者中有1例获得CR (7.1%), 5例获得PR (35.7%), 缓解率为42.8%。R-CHOP组的CR率优于CHOP/COP组, 且差异具有统计学意义 ($P = 0.044$; 表1)。截止到随访结束中位生存时间8 (2~36) 个月, 有3例死亡 (6%), 其中1例死于PD, 1例失血性休克, 1例急性左心衰。24例未进行化疗的患者, 2例在开始规定疗程治疗前已经死亡, 18例患者因存在其他系统严重疾病接受对症支持治疗, 4例患者行放疗 + 对症支持治疗。评估化疗、放疗 + 对症支持治疗、姑息支持治疗3种治疗策略对预后的影响, 化疗的治疗效果明显优于放疗及姑息支持治疗, 三者生存率差异具有统计学意义 ($P < 0.001$; 图1)。

表1 化疗方案疗效对比

Table 1 Treatment efficacy of different chemotherapy regimens (n)

Chemotherapy regimens	n	CR	PR	SD	PD
R-CHOP	12	6	3	2	1
CHOP/COP	14	1*	5	4	4

R-CHOP: rituximab combined with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CHOP/COP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (without rituximab); CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progressive disease. Compared with R-CHOP, * $P < 0.05$

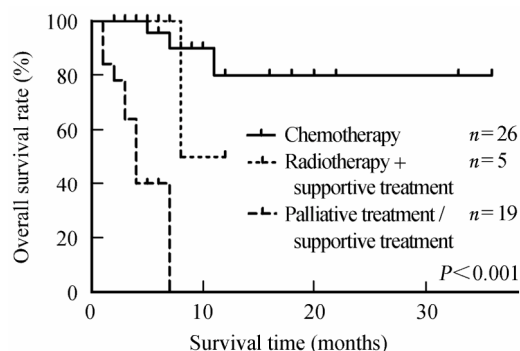


图1 不同治疗措施对生存的影响
Figure 1 The influence of different treatments on the survival

2.4 生存分析

老年DLBCL患者的中位生存时间为8个月, 1、2、3年总生存率分别为48.5%、30.8%、11.5%。生存分析发现Ki-67越高对患者生存的不良影响越显著, 尤其当Ki-67 > 80%时, 患者预后差且差异具有统计学意义 ($P = 0.001$; 图2)。单因素分析评估预后相关因素与生存期之间的关系, 其中Ki-67与不良预后有关, 但差异无统计学意义 ($P = 0.065$), 而性别、年龄、临床分期、IPI、LDH等与生存时间无关 ($P > 0.05$; 表2)。

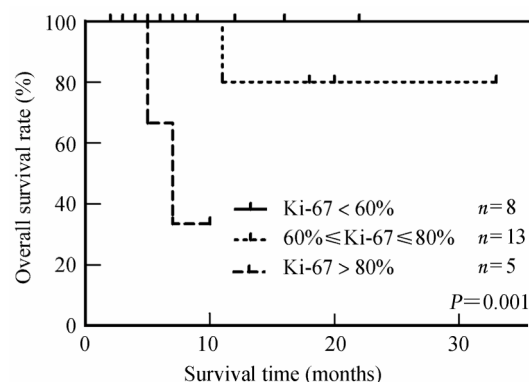


图2 Ki-67对生存的影响
Figure 2 The influence of Ki-67 on prognosis

3 讨论

DLBCL不仅是一种最常见的侵袭性NHL, 还是一种常见于老年人的恶性肿瘤, 确诊的平均年龄是70岁, 并随着年龄的增加发病率不断上升^[4,9,10]。本研究中老年DLBCL患者不仅存在多系统疾病、多脏器功能减退等老龄化特点, 还具有Ⅲ~Ⅳ期患者多、IPI评分多为3~5分、结外起病、LDH、 β_2 -MG、Ki-67等均较高的特点^[11,12]。由于老年患者具有肿瘤分期晚, 化疗耐受性差, 原发结外起病比例高^[12]等特点, 决定了其治疗难度大, 治疗效果不佳和生存期短。

鉴于DLBCL高侵袭性的特点, 强而有力的化疗更能使患者生存获益。然而老年患者因多脏器功能退化、化疗耐受性差等特点, 一部分患者选择放疗及对症支持治疗或姑息支持治疗, 另一部分患者根据身体状况行调整剂量的化疗, 本研究表明化疗对生存期的延长明显优于放疗及姑息支持治疗, 因此在患者身体条件允许的前提下, 建议尽早给予以化疗为基础的治疗。研究还发现Ki-67提示DLBCL患者预后不良, 尤其当Ki-67 > 80%时, 需给予积极治疗来控制肿瘤负荷, 从而获得较长生存期。在化疗方案选择上, 国外文献报道, 标准的CHOP/COP方案

表2 影响老年DLBCL患者预后的单因素分析
Table 2 Univariate analysis for survival in elderly patients with DLBCL

Parameter	n(%)	P
Gender		0.454
Male	17 (65.4)	
Female	9 (34.6)	
Age(years)		0.563
< 80	21 (80.8)	
≥80	5 (19.2)	
Ann Arbor stage		0.688
I – II	10 (38.5)	
III – IV	16 (61.5)	
B symptoms		0.388
Yes	13 (50.0)	
No	13 (50.0)	
Extranodal site		0.344
Yes	13 (50.0)	
No	13 (50.0)	
ECOG		0.380
0–1	11 (42.3)	
2–4	15 (57.7)	
IPI		0.555
< 3	10 (38.5)	
≥3	16 (61.5)	
LDH(IU/L)		0.211
< 220	11 (42.3)	
≥220	15 (57.7)	
β ₂ -MG(mg/L)		0.539
< 2.0	4 (15.4)	
≥2.0	22 (84.6)	
Ferritin(μg/L)		0.389
< 130.0	10 (38.5)	
≥130.0	16 (61.5)	
Ki-67		0.065
< 60%	8 (30.8)	
60%–80%	13 (50.0)	
> 80%	5 (19.2)	
Chemotherapy regimen		0.568
CHOP	12 (46.2)	
R-CHOP	14 (53.8)	

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: international prognostic index; LDH: lactic dehydrogenase; β₂-MG: β₂-microglobulin; R-CHOP: rituximab combined with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (without rituximab)

可使65~75岁患者的CR率达50%, >75岁患者的CR率为40%, 中位缓解时间为16个月^[13]; 当利妥昔单抗广泛用于老年患者, 与CHOP/COP方案相比, R-CHOP使老年患者能获得更高的CR率(76% vs 63%)^[14-16]。本研究结果与国外报道一致, 且研究中采用了调整剂量的R-CHOP方案, 大大提高了患者的CR率。值得注意的是, 老年患者在治疗过程中, 可能因为耐受性差、突发心血管意外、严重感染等,

不能按计划完成一定疗程的治疗, 但此类患者原发病可得到短暂控制。本研究还存在许多不足之处, 因患者样本量少, 绝大多数患者合并其他重要脏器疾病, 不能按计划完成足够疗程的治疗, 进而对生存期不能进行全面评估, 因此在单因素分析中Ann Arbor分期、LDH、β₂-MG、Ki-67百分比等均不能显著影响患者生存, 因数据有限, 不能进一步行多因素分析。同时, 由于本研究样本量较小, 无法对一些特异性的分子遗传学标志进行预后分析, 有待于进一步扩大样本量。

综上所述, 老年DLBCL具有疾病分期晚、合并多系统疾病、易原发结外起病等特点, Ki-67可作为理想指标提示不良预后, 尽早使用R-CHOP方案可提高DLBCL疗效, 明显改善CR率。尽管本研究样本量较小, 不能排除结果偏倚的可能性, 但亦可为老年DLBCL患者的预后研究和治疗决策提供参考, 为进一步深入研究提供线索。

【参考文献】

- [1] Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(6): 393–408.
- [2] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, *et al.* Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States[J]. Blood, 2006, 107(1): 265–276.
- [3] d'Amore F, Brincker H, Christensen BE, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A study of 602 patients aged 70 or older from a Danish population-based registry. The Danish LYEO-Study Group[J]. Ann Oncol, 1992, 3(5): 379–386.
- [4] Smith A, Howell D, Patmore R, *et al.* Incidence of hematological malignancy by sub-type: a report from the Hematological Malignancy Research Network[J]. Br J Cancer, 2011, 105(11): 1684–1692.
- [5] Hoerni B, Sotto JJ, Eghbali H, *et al.* Non-Hodgkin's malignant lymphomas in patients older than 80: 70 cases[J]. Cancer, 1988, 61(10): 2057–2059.
- [6] Bairey O, Benjamini O, Blickstein D, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma in patients 80 years of age or older[J]. Ann Oncol, 2006, 17(6): 928–934.
- [7] Thieblemont C, Grosseuvre A, Houot R, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years: a descriptive analysis of clinical presentation and outcome[J]. Ann Oncol, 2008, 19(4): 774–779.
- [8] Italiano A, Jardin F, Peyrade F, *et al.* Adapted CHOP plus rituximab in non-Hodgkin's lymphoma in patients over 80 years old[J]. Haematologica, 2005, 90(9): 1281–1283.
- [9] Di X, Qi X, Zhang CH, *et al.* The clinical characteristics of 248 cases of middle-aged and elderly lymphoma[J].

- Chin J Gerontol, 2014, 34(15): 4349-4350. [邸鑫, 祁啸, 张传辉, 等. 中青年与老年淋巴瘤患者248例[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(15): 4349-4350.]
- [10] Krol AD, le Cessie S, Snijder S, *et al.* Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the comprehensive cancer center west population based NHL registry[J]. Ann Oncol, 2003, 14(1): 131-139.
- [11] Wen JJ, Liu ZB, Xu J, *et al.* The clinical characteristics of 681 patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Chin J Hematol, 2012, 33(12): 1004-1009. [文菁菁, 刘志斌, 徐娟, 等. 681例弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征分析[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(12): 1004-1009.]
- [12] Chen Z, Du Z, Chen J, *et al.* Prognostic evaluation of immunohistochemistry profiles in diffuse large B-cell lymphoma: a Chinese study[J]. Med Oncol, 2011, 28(1): 241-248.
- [13] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, *et al.* Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 1993, 328(14): 1002-1006.
- [14] Coiffier B, Lepage E, Briere J, *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2002, 346(4): 235-242.
- [15] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4117-4126.
- [16] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, *et al.* Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte[J]. Blood, 2010, 116(12): 2040-2045.

(编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论 (Clinicopathological Conference, CPC) 是临床实践中的一个重要环节, 是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式, 尤其对于一些疑难和罕见病例尤为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果, 一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案, 使患者受益, 另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路, 提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论, 往往是教科书上找不到的活教材, 也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目, 深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结, 旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中, 我们根据广大读者和作者的建议, 对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1) 作者在文题下署名 (而非仅在文末注明由何人整理), 作者拥有本文的著作权。(2) 文章正文为中文 (而非以前的中英文对照), 正文前有言简意赅的中英文摘要。论文性质等同于本刊“论著”。(3) 所选病例可以是疑难、罕见病例, 也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例, 亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhlnldqg@mode301.cn